




A9



Process and apparatus to keep liquid fermenter samples sterile

Patent number: EP0357998
Publication date: 1990-03-14
Inventor: MENTE EDGAR DIPL-ING
Applicant: KABLAU HOCHDRUCK ARMATUR MENTE (DE)
Classification:
- **international:** C12M1/26; G01N1/20
- **european:** C12M1/26F; G01N1/00B1A1; G01N1/12; G01N35/10B
Application number: EP19890114954 19890812
Priority number(s): DE19883828004 19880818

Also published as:

 EP0357998 (A3)
 DE3828004 (A1)
 EP0357998 (B1)

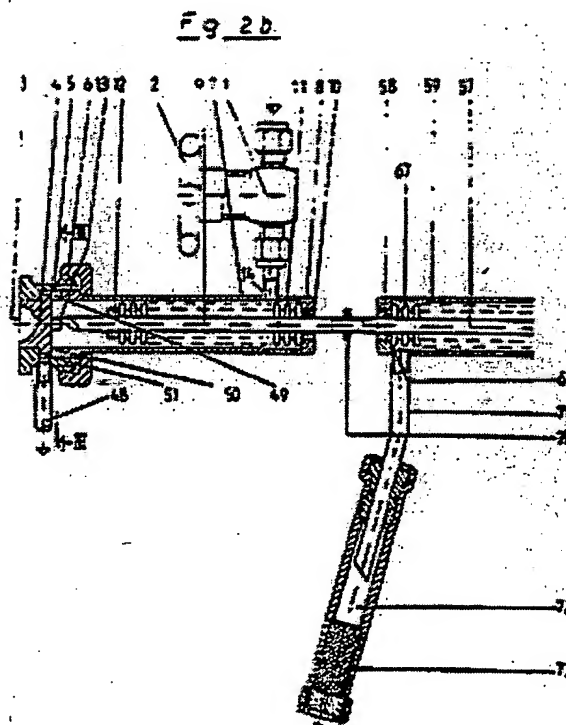
Cited documents:

 WO8503773
 US2566306

[Report a data error here](#)

Abstract of EP0357998

In a fermenter, for sterile handling of flowable fermenter samples and for sampling and introducing samples by means of injection needles which are movable to and fro relative to at least one fermenter septum, a closed system of at least one injection needle (9) and housings (7, 59) surrounding components is arranged with a sterile seal and guided for movement by means of at least one bellows (11, 67). A superheated steam connection (1, 14) which can be isolated in conjunction with valves is here arranged on this closed system in order to flush and sterilise the system which remains connected to the fermenter. The bellows (11, 67) here form a relatively smooth surface which can readily be sterilised by a flow around it. The superheated steam can here be simultaneously used for generating the vacuum for extracting samples.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 89114954.4

Int. Cl.⁵: C12M 1/26 , G01N 1/20

Anmeldetag: 12.08.89

Priorität: 18.08.88 DE 3828004

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.03.90 Patentblatt 90/11

Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB IT LI LU NL

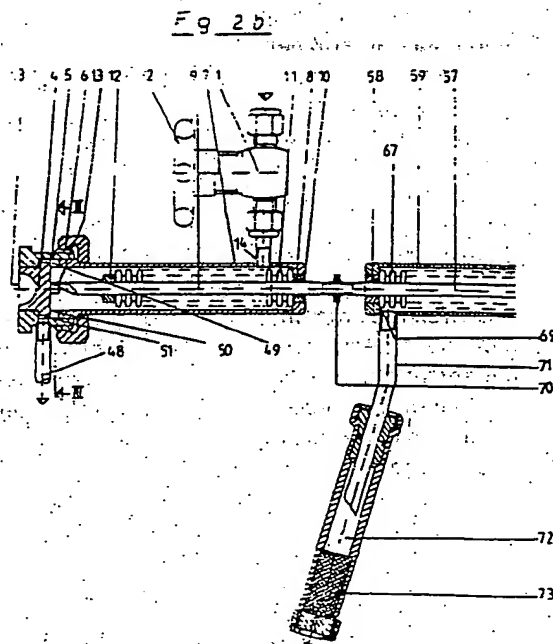
Anmelder: KABLAU
 HOCHDRUCK-ARMATUREN MENTE
 GESELLSCHAFT M.B.H.
 Weidenbaumsweg 139
 D-2050 Hamburg 80(DE)

Erfinder: Mente, Edgar Dipl.-Ing.
 Rehwinkel 9
 D-2051 Eschburg(DE)

Vertreter: Kretzschmar, Otto Robert, Dipl.-Ing.
 Beim Strohause 34
 D-2000 Hamburg 1(DE)

Verfahren für eine sterile Handhabung von strömungsfähigen Fermenterproben sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

An einem Fermenter ist für eine sterile Handhabung von strömungsfähigen Fermenterproben zur Probenentnahme und zur Einbringung von Proben unter Verwendung von Injektionsnadeln, die in bezug zu wenigstens einem Fermenterseptum hin- und herbewegbar sind, ein geschlossenes System aus wenigstens eine Injektionsnadel (9) und Komponenten umschließenden Gehäusen (7, 59) steril abgedichtet angeordnet und mittels wenigstens eines Faltenbalges (11, 67) beweglich geführt. Dabei ist an diesem geschlossenen System ein abschließbarer Heißdampfanschluß (1; 14) in Verbindung mit Armaturen angeordnet, um das bleibende am Fermenter angeordnete System zu spülen und zu sterilisieren. Die Faltenbälge (11, 67) bilden dabei eine verhältnismäßig glatte und einfach durch Umströmung zu sterilisierende Oberfläche. Der Heißdampf kann dabei zugleich zur Erzeugung des Unterdruckes verwendet werden, um Proben abzusaugen.



Verfahren für eine sterile Handhabung von strömungsfähigen Fermenterproben sowie Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren für eine sterile Entnahme und Einführung von strömungsfähigen Fermenterproben zur Probenentnahme und zur Einbringung von Proben, auch Kulturen unter Verwendung von bewegbaren Injektionsnadeln.

Ferner bezieht sich die Erfindung auf eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens mit einem Fermenter unter Verwendung von Injektionsnadeln, die in bezug zu wenigstens einem Fermenterseptum hin und her bewegbar sind, um den Verschuß zu durchstoßen und aus ihm zurückgezogen zu werden.

Hierbei handelt es sich um ein Probenhandhabungsgerät für Fermenterproben.

Fermenter sind mit einer erheblichen Ausstattung versehene Behälter, in denen biologische Kulturen gezüchtet werden. Sie haben insbesondere an ihrem Deckel Ansätze bzw. Septumverschlüsse zur Anbringung zusätzlicher Geräte insbes. zur Probenentnahme oder zur Impfung des Inhaltes des Fermenters durch Einbringung von strömungsfähigen Substanzen. Hierbei kann es sich um gasförmige oder flüssige Substanzen handeln; beispielsweise können es auch Kulturen sein.

Diese Substanzen sind vielfach außerordentlich empfindlich. Die Handhabung muß unter sterilen Bedingungen erfolgen.

Bisher wurden für eine Probenentnahme oder Einbringung von Substanzen sterilisierte Spritzen verwendet, mit deren Nadeln das Septum der Verschlüsse durchstoßen wurde. Nach Art der Spritzen wurde dann ein Kolben bewegt, entweder um den Spritzeninhalt auszustoßen oder eine Probe einzuziehen. Aufgrund der zu handhabenden Substanzen besteht die Gefahr der Infektion. Zwecks einwandfreier Durchführung der jeweiligen Vorgänge muß auch jede Verunreinigung während der Probenentnahme oder Einführung vermieden werden.

Dabei ist besonders zu berücksichtigen, daß Geräte mit bewegbaren Kolben mit Dichtungen an einer zugeordneten Zylinderwand nur schwer zu sterilisieren sind, weil ein Sterilisierungsmittel nicht oder nur schwer hinter die Kolbenabdichtung gelangt. In deren Bereich können sich auch Nester von Verunreinigungen oder Rückstände bilden.

An sich werden Spritzen mit Kolben ausgekocht. Das ist aufwendig, wobei der sterile Zustand dann über längere Zeit aufrecht erhalten werden muß, d. h. bis zum Einsatz. Auch hier ist ein Aufwand nötig. Außerdem sind Spritzen getrennte Teile, die vom Gerät abgenommen werden oder in das Gerät eingebaut werden müssen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein

Verfahren und eine Vorrichtung zu schaffen, welche die Handhabung von Proben an Fermentern dahingehend vereinfachen, daß die verwendeten Injektionsnadeln, gegebenenfalls zur Handhabung verschiedener Substanzen ohne Auswechslung einsetzbar bleiben.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch das Verfahren nach dem kennzeichnenden Teil des Anspruches 1 gelöst. Praktisch wird dadurch der sterile Raum auf ein geschlossenes System mit geringem Raumerfordernis beschränkt und die bleibend am Fermenter angeordnete Vorrichtung immer in einen sterilen Zustand gebracht.

Dabei kann die Sterilisation der Teile unmittelbar vor und nach einer Probenahme oder Impfung am Gerät ohne Ausbau vorgenommen werden. Durch dieses Verfahren ist die Möglichkeit einer Verunreinigung des Fermenters durch einwandernde Bakterien wesentlich geringer.

Eine weitere, besonders vorteilhafte Ausführung liegt in dem Merkmal des Verfahrensanspruches 2, gemäß welchem das Sterilisierungsmittel zugleich als Fördermittel dient, wenn Proben entnommen werden sollen. Hierin liegt eine überraschende Lösung bei der bleibenden Anordnung der Nadeln am Fermenter, weil ein Mittel, nämlich das Sterilisierungsmittel für die Nadeln zugleich auch zur Ausübung einer Entnahmekraft ausgenutzt wird.

Die Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens ist erfindungsgemäß durch den Patentanspruch 3 gekennzeichnet. Dadurch wird am Fermenter für die Injektionsnadeln ein in sich geschlossenes System geschaffen, in welchem die Sterilisierung nicht nur der Nadeln, sondern auch der zusätzlichen Komponenten ermöglicht wird, wobei vor allem durch den Einsatz des wenigstens einen Faltenbalges zur beweglichen Führung bisher für erforderlich gehaltene und eingesetzte Kolben vermieden werden und darüber hinaus die bewegliche Führung der Nadeln nicht nur eine absolut sterile Abdichtung herstellt, sondern zugleich auch in zweckmäßiger Ausgestaltung ein Einstellmittel bildet, durch das die Nadeln in ihrer Ausgangsstellung nachgiebig gehalten sind.

Die Faltenbälge sind durch ihre glatte elektropolierte Oberfläche leicht zu sterilisierende Verbindungen und Abdichtungen. Gleichzeitig übernimmt ein mehrlagiger Balg auch eine sterilisierende Funktion in der Geometrie der Vorrichtung.

Eine besonders vorteilhafte Ausführung zur Probenentnahme ergibt sich aus dem Patentanspruch 4. Hierdurch wird die Mehrfach-Ausnutzung des Sterilisierungsmittels, d.h. des Heißdampfes, erreicht und dabei eine überraschend einfache Aus-

führung geschaffen, in welcher alle, auch mit der Nadel beweglichen Teile des Gerätes, sofern sie durch starre Bauteile in Verbindung stehen, durch Faltenbälge innerhalb dieser Bauteile verbunden sind.

Die Doppelnadel stellt dabei ein vorteilhaftes Merkmal dar. Diese Ausführung wird durch die Merkmale des Anspruches 5 weiter verbessert.

Die herausnehmbare Probenflasche kann mittels Bajonettverschluß in einer Aufnahme eingesetzt sein, wobei aber die Anordnung des Nadelkopfes an einem Faltenbalg nicht nur die Abdichtung sichert, sondern auch ermöglicht, daß zwecks Anschluß der Probenflasche diese an den Nadelkopf unter Stauchung des diesen führenden Faltenbalges herangedrückt wird, wobei das Gehäuse, das den Faltenbalg umgibt, an der Doppelnadel hochgeschoben wird.

Dabei wird bevorzugt, die Probenflasche schräg zur Senkrechten anzuordnen, um einen Kondensatablauf zu bilden.

Die Faltenbälge bestehen vorteilhaft aus Edelmetall und bilden eine zusammendrückbare und auseinanderziehbare geschlossene Einheit mit absoluter Abdichtung. Dadurch ist eine leichte Anpassung möglich, ferner aber auch die jeweilige Einstellung zu besonderen Bedingungen. Solche Faltenbälge sind an allen beweglichen Teilen, also auch der Injektionsnadel und der Zuführungsleitung für Heißdampf vorgesehen.

Zur Sterilisierung sind die Faltenbälge zweckmäßig mehrlagig ausgeführt. Zur Sterilisierung ist darüber hinaus vorteilhaft eine Heißdampfzuführung nach Anspruch 6 vorgesehen, wobei zum Ausdruck kommt, daß ein Faltenbalg an einem Ende abgedichtet an der Injektionsnadel angeschlossen ist, während sich das andere Ende an einer Gehäuseöffnung befindet, durch welches die Injektionsnadel eingeführt ist. Vor allem ist aber zum Ausdruck gebracht, daß im Zusammenhang mit der Sterilisierung durch Heißdampf die Injektionsnadel selbst als Dampfdurchleitung vorgesehen ist. Das ist dadurch möglich, daß bei der Normalstellung der Faltenbälge die Enden der Injektionsnadeln jeweils vor dem zugeordneten Septum offen liegen.

Durch die Erfindung ist aber dafür gesorgt, daß sich die Faltenbälge in besondere Räume führen lassen und durch die Injektionsnadel ein jeweils beabsichtigter Anschluß ausgeführt werden kann.

Bei der Heißdampfsterilisierung anfallendes Kondensat wird gemäß Anspruch 6 abgeleitet. In diesem Zusammenhang kann ein Mikrofilter zur Entsorgung vorgesehen sein, während für den Heißdampf eine Heißdampfableitung vorgesehen ist.

Durch diese erfindungsgemäße Ausführung wird vermieden, daß die zu handhabenden Substanzen oder Proben frei aus dem geschlossenen

System gelangen, weil auch eine Entnahme nur mittels einer Probenflasche erfolgt, deren Verschluß nach Rückziehung der zur Verbindung vorgesehenen Nadel bzw. Doppelnadel im Rahmen der Systemsterilisation mitsterilisiert wird, bevor der Verschluß der Aufnahme geöffnet und die Probenflasche entnommen wird.

Unter vorstehenden Gesichtspunkten liegen vorteilhafte Merkmale nicht nur im Anspruch 6 sondern auch im Anspruch 7, in welchem vor allem berücksichtigt wird, daß bei einer Probenentnahme die Unterdruckherstellung nicht durch eine Kondensatableitung beeinträchtigt wird. Spezielle Merkmale, insbesondere für die Probenentnahme, gehen aus Anspruch 9 hervor.

Ein zur Impfung des Fermenterinhalt ausgeführtes Gerät, auch unter den obigen Gesichtspunkten der sterilen Ausführung bei bleibender Anordnung der Injektionsnadeln, ist in einer überraschenden Lösung durch den Anspruch 10 angegeben. Dadurch ist es unter Ausnutzung der Schwerkraft möglich, eine Eingabe in den Fermenter vorzusehen, wobei trotz der völlig sterilen Ausführung kleinste Abmessungen eingehalten werden können, ohne daß besondere Ansprüche an die das Gerät benutzenden Personen bzw. auch den Raum gestellt werden müssen. Dabei liegt eine vorteilhafte, zusätzliche Ausgestaltung in den Merkmalen des Anspruches 11.

Der Durchgang bei der Sterilisierung bzw. die Kondensatabführung wird durch die Ausführung nach Anspruch 12 in besonders vorteilhafter Weise gelöst.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen erläutert, die in der Zeichnung dargestellt sind. Die Zeichnungen zeigen schematische Darstellungen mit den wesentlichen Teilen, wobei Stütz- oder Führungselemente, wie sie zur Erleichterung der Handhabung vorgesehen sind, herausgelassen sind. Es zeigen:

Fig. 1a u. 1b eine schematische Seitenansicht im Schnitt eines Gerätes zur Probenentnahme aus einem Fermenter in Teildarstellung, wobei die Fig. 1a den linken Teil und die Fig. 1b den rechten Teil bezüglich einer strichpunktiierten eingezeichneten Trennungslinie darstellen;

Fig. 2a u. 2b eine der Fig. 1 entsprechende Darstellung; jedoch eines Gerätes zur Einführung einer Substanz in einen Fermenter, wobei die Fig. 2a hinsichtlich der Zeichnungsdarstellung den rechten Teil und die Fig. 2b den linken Teil des Gerätes zeigt, das in der Anwendung jedoch um 90° gedreht ist, derart, daß die Teile der Fig. 2a oben und die Teile der Fig. 2b unten sind;

Fig. 3 ein Schnitt längs der Linie III-III durch Fig. 2b.

Die Geräte nach den Figuren 1 und 2 haben einen Heißdampfeinlaß 1 in Form einer Armatur mit

einem Handrad 2, durch welches der Einlaß gesteuert werden kann.

Beide Geräte sind Aufsatzgeräte am Deckel 3 eines sonst nicht dargestellten, an sich bekannten Fermenters. An diesem Deckel ist ein Septum 4 angeordnet, welches von einer Injektionsnadel durchstoßen werden kann, um Zugänge zum Fermenter zu schaffen, während es sich hermetisch abschließt, wenn die Injektionsnadel zurückgezogen wird.

Der Verschluß 5 mit dem Septum 4 ist jeweils als Stutzen auf dem Fermenterdeckel angeordnet und mittels einer Schraubverbindung 6 ist ein langgestrecktes, zylindrisches Gehäuse 7 gasdicht und steril angeflanscht. Hierzu werden bekannte Mittel verwendet. Das zylindrische Gehäuse 7 hat jeweils an seinem oberen, vom Fermenterdeckel 3 abgekehrten Ende einen auch Führungsaufgaben erfüllenden Durchgang 8 für eine Injektionsnadel 9. An dem Rand des Durchgangs ist innen steril abgedichtet ein Ende 10 eines Faltenbalges 11 angeordnet, der sich in das Gehäuse 7 erstreckt und in der Nähe des unteren Endes des Gehäuses über eine sterile hermetische Abdichtung 12 mit der Injektionsnadel 9 verbunden ist. Der Faltenbalg 11 besteht aus Edelmetall. Er hält die Injektionsnadel mit einer Spitze 13 über dem Septum 4. In das Gehäuse 7 mündet zweckmäßig im oberen Bereich eine Zuführungsleitung 14, die zum Heißdampfeinlaß führt. Eintretender Heißdampf bespült daher den Faltenbalg 11 von außen und gelangt über die Öffnung in der Spitze 13 in die Injektionsnadel 9, wobei in diesem Bereich auch das Septum 4 sterilisiert wird, und dann durch die Injektionsnadel in einen angeschlossenen Behälter.

Zunächst wird auf die Fig. 1 Bezug genommen. Die aus dem Gehäuse 7 herausgeführte Injektionsnadel 9 mündet mit ihrem oberen Ende 15 im Boden eines Zwischenbehälters 16. An der Mündung ist ein Rückschlagventil mit einem Rückschlagventilkörper 17 vorgesehen, der in einem durchlässigen Käfig 18 innerhalb des Zwischenbehälters angeordnet ist. Der Zwischenbehälter ist insofern starr mit der Injektionsnadel verbunden. Der Zwischenbehälter 16 steht durch die obere Wand 19 über eine Verbindungsleitung 20 mit einer Strahldüse 21 in Verbindung. Diese Verbindungsleitung 20 mündet an einer Stelle der Strahldüse, an welcher im Betrieb Unterdruck auftritt, d.h. vor der Düsenverengung 22. In diese ist eine Dampfzuführungsdüse 23 gerichtet, die abgedichtet in das Gehäuse der Strahldüse 21 eingeführt ist und über eine beispielsweise starre Leitung 24 mit dem Heißdampfeinlaß 1 bzw. seiner Armatur in Verbindung steht. In der Leitung 24 ist vor der Dampfzuführungsdüse eine Armatur 25 angeordnet, welche die Leitung 24 öffnen oder sperren kann.

Es ergibt sich somit eine starre Baugruppe aus einer Strahldüse 21, dem Zwischenbehälter 16 und der Injektionsnadel 9.

Wenn diese Injektionsnadel 9 nun zum Durchstechen des Septums 4 nach unten gedrückt wird, muß die gesamte Baugruppe bewegt werden, wobei das Gehäuse der Strahldüse 21 als Handgriff dienen kann.

Die Zuführungsleitung 14 vom Heißdampfeinlaß 1 zum Gehäuse 7 besitzt an einem Abschnitt parallel zur Achsrichtung der Nadel 9 einen Faltenbalg 26, der diese Bewegungen gegenüber dem Gehäuse 7 aufnimmt. In der Zuführungsleitung 14 ist eine Sperrarmatur 27 angeordnet.

Der Zwischenbehälter 16 steht über eine sogenannte Doppelnadel 28, welche in der Fig. 1 als solche gezeichnet ist, aber auch von einem versteifenden Gehäuse umgeben sein kann, mit einer Aufnahme 29 für eine Probenflasche 30 in Verbindung. Diese Aufnahme ist durch einen Bajonettverschluß 31 mit einem Kopfstück 32 verbunden, das durch eine Schraubarmatur 33 mit einem zylindrischen Gehäuse 34 in Verbindung steht, in welches die Doppelnadel 28 eingeführt ist. Das zylindrische Gehäuse 34 hat einen beweglichen Durchgang 35 für die Doppelnadel. An diesem Durchgang ist innen ein Faltenbalg 36 angeordnet, dessen anderes Ende an einem Nadelkopf 37 im Kopfstück 32 steril abgedichtet an der Doppelnadel angeschlossen ist. Aus dem Kopfstück ragen die beiden Enden 38, 39 der Doppelnadel so weit hervor, daß sie das Septum am Verschluß der Probenflasche 30 durchstoßen können. Dieser Verschluß ist mit 40 bezeichnet. Das eine Ende der Doppelnadel steht gegenüber dem anderen Ende hervor. Dieses eine Ende gehört zu einem Doppelnadelteil 41, welcher innerhalb des Zwischenbehälters nach oben geführt ist und bei 42 im oberen Bereich mündet.

Dieser Doppelnadelteil dient der Entlüftung. Der andere Doppelnadelteil 43 mit dem Ende 39 hat eine Mündung 44 über dem Boden 45 des Zwischenbehälters und dient zum Durchgang der Probe aus dem Zwischenbehälter in die Probenflasche 30.

Wie aus Fig. 1 ersichtlich ist, sind die Probenflasche 30 und ihre Aufnahme 29 sowie das Kopfstück 32 und das zylindrische Gehäuse 34 schräg zur Vertikalen angeordnet, die durch die Erstreckung der Nadel 9 bestimmt ist. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, in das Kopfstück 32 eine Abführungsleitung 46 einzuführen, die über einen Faltenbalg 47 mit einer Heißdampf- oder Kondensatableitung 48 in Verbindung steht, die an dem unteren Teil des Gehäuses 7 auf dem Septum 4 angeschlossen sind.

Das Gehäuse 7 hat an seinem Fuß Durchgänge 49, 50, die in einen Aufnahmeraum 51 münden, an welchem die Heißdampf- oder Kondensatablei-

tung angeschlossen ist. Diese steht über eine Armatur 52 mit einer nicht dargestellten, im ganzen mit 53 bezeichneten Entsorgung über ein nicht dargestellten Mikrofilter in Verbindung. Die Armatur ist eine Regel- oder Absperrarmatur. Vor ihr mündet eine vom Ausgang der Strahldüse 21 führende Leitung 54 in die Heißdampf- oder Kondensatableitung.

Gemäß Darstellung ist die Leitung 54 flexibel, so daß sie bei der Höhenbewegung der Baugruppe mit der Strahldüse 21 nachgeben kann. Bei starrer Ausführung würden ihre Teile durch einen Faltenbalg verbunden sein.

Hinsichtlich des Betriebes ist es zweckmäßig, daß der Querschnitt der Leitung 54 größer ist als beispielsweise der Querschnitt der starren Leitung 24.

Von Bedeutung ist, daß in der Heißdampf- oder Kondensatableitung 48 zwischen dem Anschluß der Abführungsleitung 46 und der Leitung 54 eine Sperrarmatur 55 angeordnet ist. Diese ist zweckmäßig entsprechend der gestrichelt eingezeichneten Funktionsverbindung 56 mit der Armatur 25 vor der Strahldüse 21 gekoppelt derart, daß bei Öffnung der einen Armatur die andere geschlossen ist.

Wenn mit dem Gerät nach Fig. 1 eine Probe entnommen werden soll, wird dieses Gerät zunächst mit Heißdampf gespült und sterilisiert. Der Heißdampf tritt bei geschlossener Armatur 25 in das Gehäuse 7 ein, umströmt den Faltenbalg 11, gelangt durch die Nadel 9 in den Zwischenbehälter 16, von diesem einerseits in die Strahldüse 21 und andererseits durch die Doppelnadel in das Gehäuse 34 bzw. das Kopfstück 32, so daß auch der Verschluß 40 mit seinem Septum sterilisiert wird. Aus diesem Raum erfolgt die Abströmung unter gleichzeitiger Kondensatabführung durch die Abführungsleitung 46 zur Entsorgung 53. Entsprechend strömt Heißdampf durch die Leitung 54 ab.

Wenn die Strahldüse 21 besonders sterilisiert werden soll, wird die Armatur 27 geschlossen und 25 geöffnet, so daß dann im Bereich der Strahldüse 21 eine intensive Heißdampfdurchströmung erfolgt. Das Kondensat strömt durch die beschriebene Kondensatablässe ab.

Im Betrieb wird dann, wenn das Septum 4 durchstoßen ist und in der Strahldüse 21 ein Unterdruck erzeugt wird, der Kondensatablaß durch Sperrung der Armatur 55 abgeschlossen. Gleichzeitig wird, da eine Sterilisierung vorher stattgefunden hat, die Armatur 27 geschlossen.

Der sich im Zwischenbehälter 16 einstellende Unterdruck saugt aus dem Fermenter die gewünschte Probe an. Nachdem die Aufnahme 29 mit der Probenflasche 30 so vorgeschoben ist, daß die Doppelnadel den Verschluß durchstößt, fließt die Probe in die Probenflasche 30. Nach deren Freigabe

und Rückführung in die Ausgangsstellung unter Entspannung des Faltenbalges schließt sich das Septum des Verschlusses 40.

Jetzt kann nach Abschluß der Armatur 25 eine Durchspülung und Sterilisation in der beschriebenen Weise erfolgen, um auch den Rest der Probe aus dem Zwischenbehälter unter gleichzeitiger Sterilisierung auszutreiben.

Fig. 2 zeigt ein Gerät zur Impfung des Inhaltes des Fermenters. In dieser Ausführung ist die aus dem Gehäuse 7 herausgeführte Injektionsnadel mit ihrem oberen Abschnitt 57 durch eine Durchgangs- und Führungsöffnung 58 in ein entsprechendes zylindrisches Gehäuse 59 eingeführt. Auf diesem zylindrischen Gehäuse ist mittels eines Schraub- oder Bajonettverschlusses 60 ein Trägerkopf 61 für einen Vorratsbehälter 62 angeordnet, dessen Inhalt in den Fermenter, gegebenenfalls unter Dosierung einzuführen ist. Der Vorratsbehälter ist mit seinem Verschluß 63 nach unten gerichtet im Trägerkopf 61 abgedichtet angeordnet. Dieser Verschluß hat ein durchstoßbares Septum und liegt über dem oberen Ende 64 der Nadel 9 bzw. des oberen Nadelabschnittes 57. Der Vorratsbehälter 62 kann mit seiner Aufnahme 65 über einen Bajonettverschluß 66 oder einen entsprechenden Verschluß im Trägerkopf 61 auswechselbar angeordnet sein.

Der obere Abschnitt 57 der Injektionsnadel 9 ist innerhalb des Gehäuses in einem Faltenbalg 67 geführt, dessen inneres Ende bei 68 abgedichtet mit der Injektionsnadel verbunden ist und dessen unteres Ende 69 an den Rand der Durchgangs- und Führungsöffnung 58 steril angeschlossen ist. Insofern ist das obere Ende 64 mit der Mündung der Injektionsnadel von der Umgebung abgeschlossen.

Die Faltenbälge 11 und 67 halten die Anordnung des Gerätes im gezeigten Zustand. Zwischen den Gehäusen 7 und 59 ist an der Injektionsnadel 9 ein flanschartiger Vorsprung 70 angeordnet, der mit den Durchgangsrandern der Gehäuse 7 und 59 in Anlage kommen kann.

Wenn die Aufnahme 65 als Handgriff verwendet und nach unten gedrückt wird, dann wird nach Maßgabe der Flexibilität der Faltenbälge auch die Nadel 9 nach unten bewegt. Wenn der Rand der Durchgangs- und Führungsöffnung 58 den flanschartigen Vorsprung 70 erreicht, wird die Nadel 9 unter Ausdehnung des Faltenbalges 11 nach unten gedrückt, so daß das Septum 4 durchstoßen wird. Wenn der flanschartige Vorsprung 70 den Rand des Durchganges 8 erreicht und sich dort abstützt, erzwingt eine Weiterbewegung der Aufnahme 65 den Durchstich des Endes 64 der Injektionsnadel 9 durch das Septum des Verschlusses 63, so daß dann die Verbindung zwischen dem Vorratsbehälter 62 und dem Fermenter hergestellt ist.

Das zylindrische Gehäuse 59 ist am unteren Ende mit einer Ableitung 71 versehen, die in ein

Abführungsgehäuse 72 mit einem Mikrofilter 73 führt, der in einer nicht dargestellten Weise an eine Versorgung angeschlossen ist.

In der oben anhand der Fig. 1 beschriebenen Weise kann eine Spülung und Sterilisation durch Heißdampfeinlaß bei 14 stattfinden, wobei die Injektionsnadel den Dampf auch an den Verschuß 63 führt, und der Faltenbalg 67 außen umströmt wird. Heißdampf und Kondensat können durch 71 austreten. Im Gehäuse 7 anfallendes Kondensat tritt durch die Heißdampf- und Kondensatableitung 48 aus, die in mehr Einzelheiten anhand der Fig. 1 beschrieben ist.

In der vorteilhaften Ausführung der erfindungsgemäßen Ausgestaltung werden bei der Sterilisation alle Teile, die mit Substanzen in Berührung kommen können, von Dampf durch- bzw. umströmt, und es gibt wegen der elektro-chemisch innen polierten Flächen keine Oberfläche mehr, die einen Ansatz für Kulturen bilden könnte. Das Gerät ist in der bevorzugten Ausführungsform eine reine Metallkonstruktion, wozu insbesondere die Faltenbälge beitragen, die an den Teilen, die sterilisiert werden, keiner Dichtung bedürfen. Die Armaturen sind insbesondere als tottraumfreie PTFE-beschichtete Zylinderkükenhähne ausgeführt.

Wie anhand Fig. 1 gezeigt ist, hat das Gehäuse 7 an seinem Fuß die Durchgänge 49, 50, die an einem Aufnahmeraum 51 um das Septum 4 münden, an welchen Aufnahmeraum die Leitung 48 angeschlossen ist.

Fig. 3 verdeutlicht diese Ausführung. Es ist erkennbar, daß entsprechend den Durchgängen 49, 50 zwei weitere Durchgänge um 90° versetzt angeordnet sind, wobei im Bereich der Durchgänge Abschnitte des Aufnahmeraums 51 erkennbar sind.

Ansprüche

1. Verfahren für eine sterile Entnahme und Einführung von strömungsfähigen Fermenterproben zur Probenentnahme und zur Einbringung von Proben, auch Kulturen unter Verwendung von bewegbaren Injektionsnadeln, dadurch gekennzeichnet, daß zugleich mit den Injektionsnadeln am Ort die Führungs- und Gehäusemittel für diese Nadeln und Aufnahme und Aufnahmeräume sowie Septa vor und/oder nach einem Probendurchgang mit Heißdampf gespült und sterilisiert werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß bei Probenentnahme mit Heißdampf zugleich ein Unterdruck erzeugt wird.

3. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1, mit einem Fermenter unter Verwendung von Injektionsnadeln, die in bezug zu wenigstens einem Fermenterseptum hin und her bewegbar sind, um den Verschuß zu durchstoßen

und aus ihm zurückgezogen zu werden, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eine Injektionsnadel (9) in bezug zu einer Halterung (5, 6) am Fermenter in einem geschlossenen System aus wenigstens einer Injektionsnadel (9, 28) und Komponenten umschließenden Gehäusen (7, 34, 59) steril abgedichtet angeordnet und mittels wenigstens eines Faltenbalges (11; 26, 36, 47, 67) beweglich geführt ist, wobei am Gehäuse (7) ein abschließbarer Heißdampfanschluß (1, 14) und Armaturen (1, 25, 27, 55) angeordnet sind, durch welche Heißdampfdurchgänge einstellbar sind.

4. Gerät nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß an dem Heißdampfanschluß (1) eine Strahldüse (21) zur Erzeugung eines Unterdruckes angeordnet und ein Zwischenbehälter (16) vorgesehen ist, in welchen eine Injektionsnadel (9) mündet und zwischen welchem und dem Unterdruckbereich der Strahldüse (21) eine Verbindungsleitung (20) angeordnet ist, wobei das am Boden des Zwischenbehälters (16) mündende Ende der Injektionsnadel (9) mit einem Rückschlagventil (17, 18) im Sinne des Abschlusses der Nadel versehen ist und der Zwischenbehälter (16) mit einer steril eingefüllten Aufnahme (29) für eine Probenflasche (30) durch eine Doppelnadel (28) in Verbindung steht, von denen eine Nadel (43) zur Probenzuführung am Boden des Zwischenbehälters (16) und die andere Nadel (41) zur Entlüftung im oberen Teil des Zwischenbehälters (16) münden.

5. Gerät nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß ein Nadelkopf der Doppelnadel (28) über der herausnehmbar angeordneten Probenflasche (30) an einem Faltenbalg (36) vorgesehen ist, der eine bewegliche Abdichtung bildet.

6. Gerät nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß eine Heißdampfzuführung (14) mit Faltenbalg (26) an der Außenseite eines beweglichen Faltenbalges (11) vorgesehen ist, durch welchen eine abgedichtete, an einem Ende des Faltenbalges (11) angeordnete Injektionsnadel (9), geführt ist, welche sich in einen anderen Raum erstreckt, der seinerseits abgedichtet ist, und daß die Injektionsnadel (9) zur Dampfdurchleitung in den anderen Raum und ferner wenigstens eine Heißdampf- und Kondenswasserabführung (49-51, 53; 69, 71) an der tiefsten Stelle des geschlossenen Systems vorgesehen ist.

7. Gerät nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Doppelnadel (28) zur Heißdampfzuführung in den Raum mit einem Septum (40) der Probenflasche (30) vorgesehen ist und über dem Septum (40) eine Kondensat- und Heißdampf- und Kondensatableitung (46, 47) vorgesehen ist.

8. Gerät nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß Armaturen (25, 55) vor der Strahldüse (21) einerseits und der Kondensatableitung (48) andererseits wechselweise gekop-

pelt (56) sind und bei Öffnung einer Armatur die andere Armatur geschlossen ist und daß die Dampf- und Kondensatabführung über einen Mikrofilter (73) an eine Entsorgung (53) angeschlossen ist.

9. Gerät nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Doppelnadel (28) über dem Septum (40) mittels eines Faltenbalges (36) in einem Anschlußgehäuse (34) zur Anordnung der Probenflasche (30) geführt ist und das Anschlußgehäuse mit der Probenflasche (30) unter Stauchung des Faltenbalges (36) in Richtung der Doppelnadel (28) bewegbar ist.

10. Gerät nach einem der Ansprüche 3 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Injektionsnadel (9), der Zwischenbehälter (16) und die Strahldüsenanordnung (21) zu einer Baugruppe zusammengefaßt sind, die in bezug zu einem Ansatzgehäuse (7) am Fermenter mittels eines Faltenbalges (11) beweglich geführt ist.

11. Gerät nach einem der Ansprüche 3, 6 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Injektionsnadel (9, 57) mit zwei in je ein Septum einstechbaren Enden (13, 64) ausgeführt und jeweils ein Ende mittels eines Faltenbalges (11, 67) in einem Gehäuse (7, 59) geführt ist, in welche die Injektionsnadel (9, 57) verschiebbar eintritt und von denen eines (7) mit dem Heißdampfanschluß (14) versehen und das andere am anderen Ende der Injektionsnadel (9, 57) über einen Faltenbalg (67) angeordnete Gehäuse (59) mit einem Heißdampf- und Kondensatablaß (71) ausgeführt ist.

12. Gerät nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das eine Gehäuse (7) an einem Septumverschluß des Fermenters vorgesehen und das andere Gehäuse (59) eine Halterung (61) für einen Probenbehälter (62) aufweist, der mit dem, dem Nadelende (64) zugekehrten Septum, lösbar an dem Gehäuse (59) angeordnet ist, und daß zwischen den Gehäusen (7, 59) an der Nadel (9) ein flanschartiger Vorsprung (70) vorgesehen ist, welcher bei Heranbewegung des Endes eines Gehäuses (59) unter Stauchung des Faltenbalges (67) die Nadel (9) mitnimmt und im anderen Gehäuse (7) verschiebt und daß an einem Gehäuse (7) der Heißdampfanschluß (14) und am anderen Gehäuse (59) unten eine Abführungsleitung (71) zu einem Mikrofilter (73) angeschlossen ist und daß am unteren Gehäuse (7) ein Kondensatablaß (48) angeordnet ist.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

7

Fig. 1 a

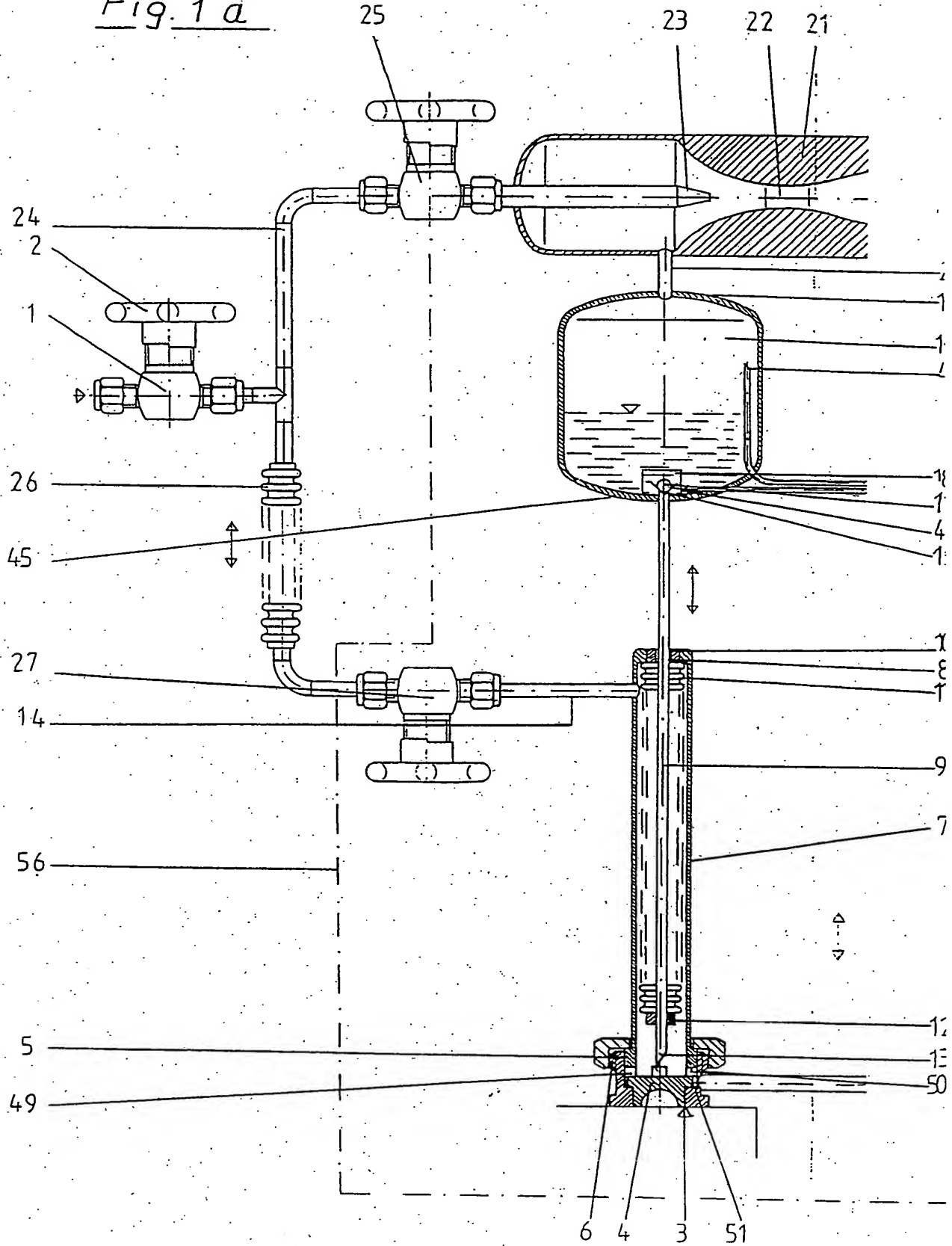


Fig. 1 b

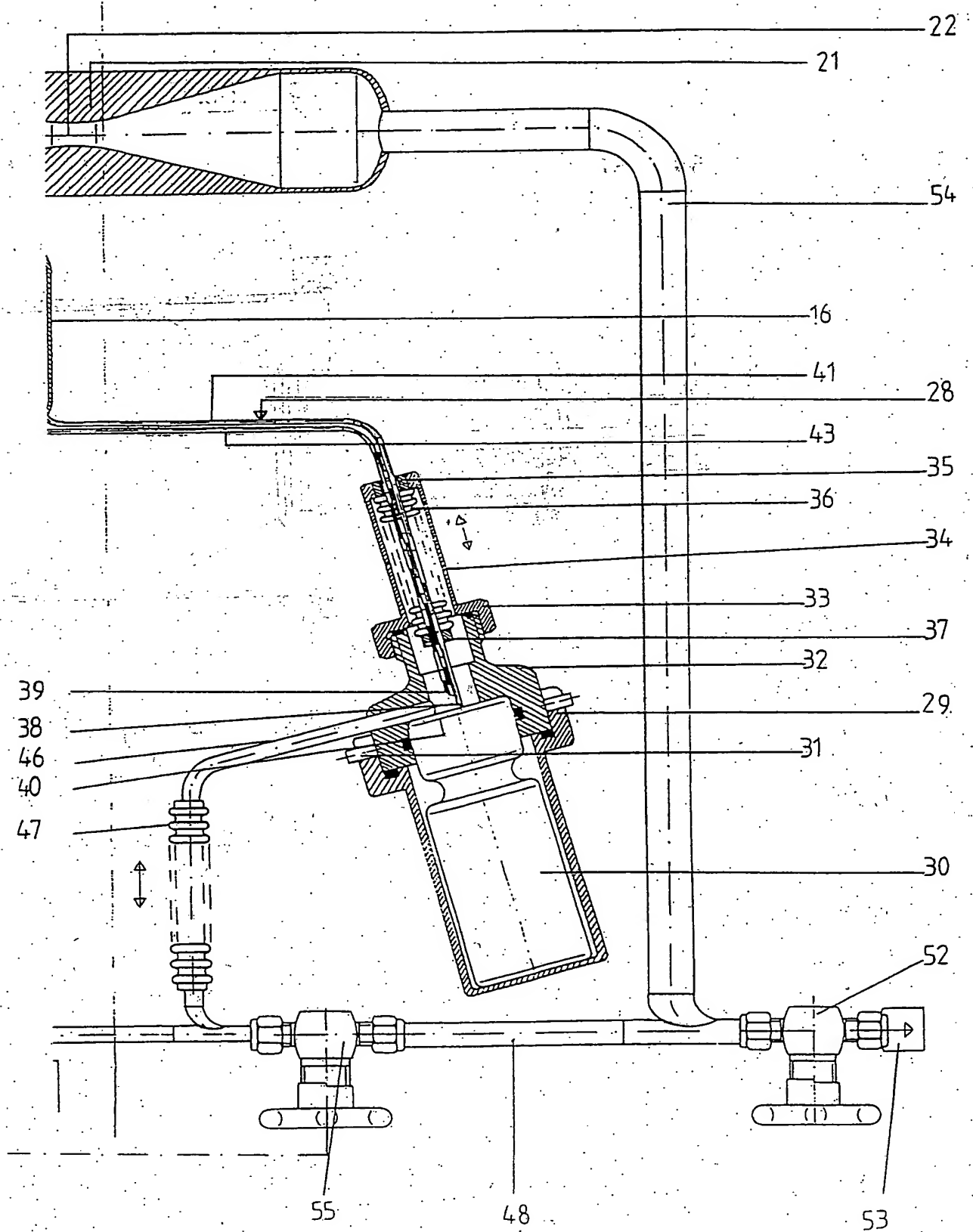
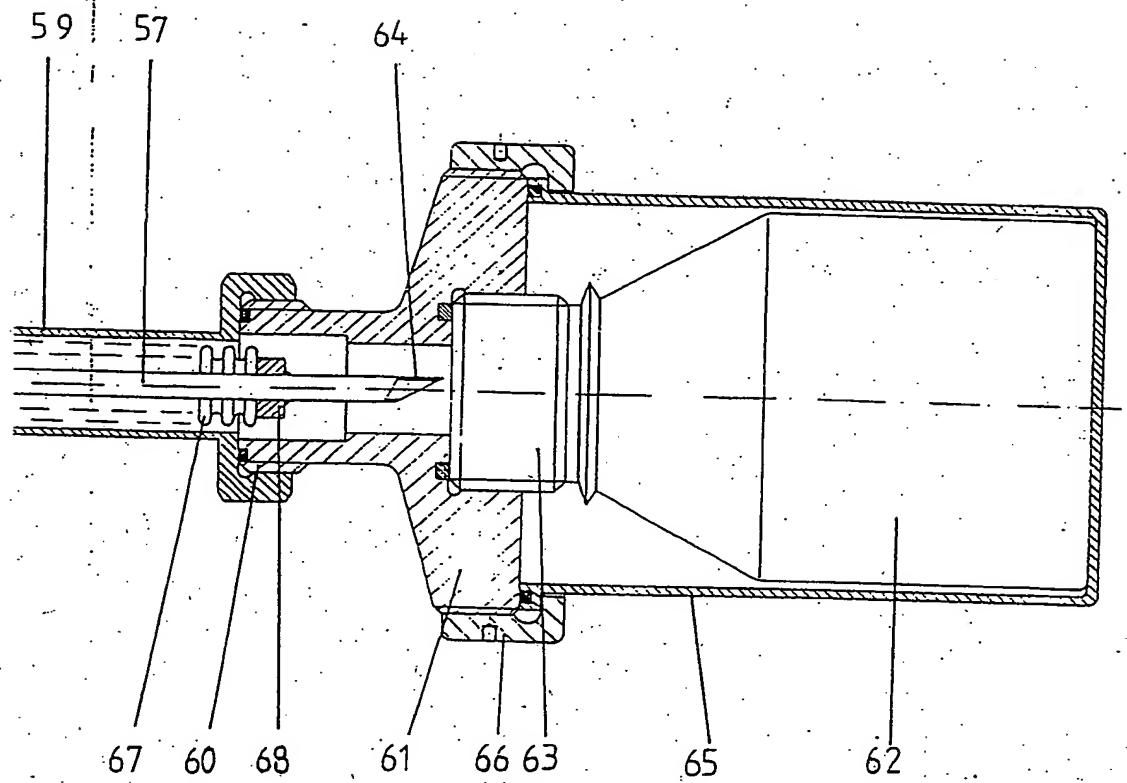
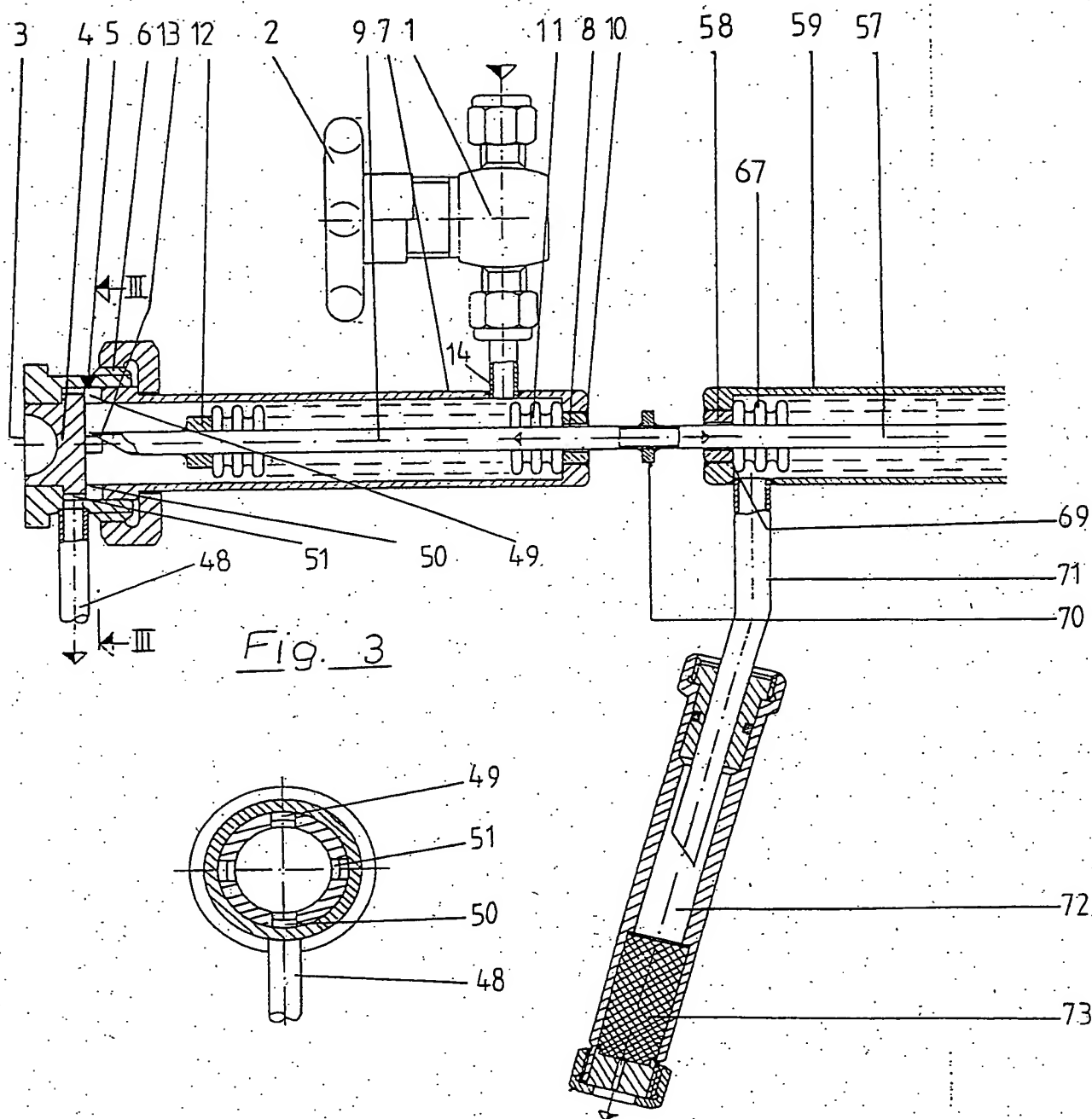


Fig. 2a





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.